



Tuberculose Latente: identificação através de métodos diagnósticos

Autores: Chinyere Erica Chioma Eke¹, Fernanda Matheus Vieira da Silva¹, Guilherme Xavier Silva¹, Juan Gomes Beserra¹, Julia Gomes Aguiar Souza¹, Mayara Narumi Yaginuma¹, Priscila Ferreira Silva²

Filiação: 1. Discente da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo / SP, Brasil

2. Docente da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo / SP, Brasil

RESUMO

A tuberculose latente é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, nesta fase o indivíduo não apresenta sintomas da doença ativa. Entretanto, os indivíduos imunossuprimidos, por apresentar o sistema imunológico comprometido, apresentam maior propensão a desenvolver a doença na forma ativa. Dessa forma, o trabalho tem como objetivo analisar os melhores métodos de diagnóstico de tuberculose latente (Purified Protein Derivative e Interferon Gamma Release Assay), apresentando a importância do diagnóstico precoce. Este trabalho visa verificar as características de cada método e pontuar as vantagens e desvantagens. Logo, a revisão bibliográfica foi o método utilizado para o desenvolvimento do trabalho, no qual buscamos analisar artigos já publicados e empregar como base para o trabalho. A partir destas pesquisas é possível concluir que apesar de a doença possuir prevenção e tratamentos ainda o número de casos de tuberculose ainda é alto. A identificação da tuberculose latente possibilita que o tratamento adequado seja realizado antes que haja a evolução para a fase ativa, fase em que os infectados pela bactéria passam a ter sintomas e podem disseminar a doença, em caso não ocorra o tratamento adequado pode levar à morte. Assim, o diagnóstico da doença ainda na fase latente pode colaborar para redução da propagação da tuberculose.

Palavras chaves: Tuberculose Latente; Teste de diagnóstico; IGRA; PPD; HIV.



ABSTRACT

Latent tuberculosis is caused by the Mycobacterium tuberculosis, in this fase the patient doesn't have symptoms of the disease. However, immunosupressed individuals possess a compromised immunologic system may develop the active form of tuberculosis. This project's objective is to analyze the best diagnosis methods for latent tuberculosis (Purified Protein Derivative e Interferon Gamma Release Assay), presenting the advantages and disadvantages of each method discussed. The method utilized was literature review, in which we analized published articles as base for the project. From our research we can conclude that tuberculosis still has a high number of cases despite being both preventable and treatable. The identification of latent tuberculosis makes the early treatment possible and prevents the evolution of the disease to a symptommatic fase that puts the pacient's life at risk and facilitates the spread of the disease. In this way, the early diagnosis can prevent the spread of tuberculosis.

Keywords: *Latent Tuberculosis, Diagnosis test, IGRA, PPD, HIV.*

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica que continua sendo um sério problema de saúde global. O diagnóstico precoce e preciso da tuberculose latente (ILTb) é fundamental para a prevenção da progressão para a tuberculose ativa e a redução da disseminação da doença, principalmente em pacientes imunocomprometidos, em especial, os soropositivos.

O diagnóstico precoce da tuberculose latente é essencial para

implementar medidas preventivas eficazes e interromper a cadeia de transmissão da doença, e entre os diversos métodos de diagnóstico disponíveis, dois se destacam: o IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*), o Ensaio de Liberação de Interferon-Gama e o PPD (*Purified Protein Derivative*), o Derivado Proteico Purificado.

O IGRA e o PPD são métodos que permitem identificar indivíduos infectados, mesmo na ausência de sintomas clínicos. Com o intuito de



obter o melhor e mais eficaz método de diagnóstico da ILTB, analisaremos ambos os métodos e discutiremos qual é o mais preciso para efetivamente identificar a tuberculose latente, possibilitando o início do tratamento adequado e a redução do risco de desenvolvimento de tuberculose ativa.

A tuberculose é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecida como bacilo de Koch, e é transmitida por via aérea através de tosse, espirro ou contato com o escarro do portador.

Estima-se que cerca de um quarto da população mundial esteja infectada pelo Bacilo de Koch, no entanto, apenas de 5% a 10% dessas pessoas desenvolverão os sintomas e a doença. Existem condições que aumentam o risco de desenvolvimento, tais como diabetes, desnutrição, tabagismo ou imunossupressão, como no caso de portadores de HIV.

Os portadores de tuberculose em sua fase latente (ILTB) são incapazes de transmitir o bacilo. Apesar de ela ser uma doença prevenível e curável, através do uso

de antibióticos, ela ainda afeta uma grande parcela da população. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que, no ano de 2021, a doença afetou 10,6 milhões de pessoas em todo o mundo, e desse número, 3,4 milhões são mulheres, 6 milhões são homens e 1,2 milhões são crianças. Ainda em 2021, dessas milhares de mortes, 187 mil casos estavam associados ao HIV.

Neste trabalho de conclusão de curso, será abordada a relevância do diagnóstico da tuberculose latente e a comparação entre os testes PPD e IGRA. Serão discutidas as características de cada método, incluindo sua sensibilidade, especificidade, praticidade e custo. Além disso, serão analisadas as implicações desses testes no rastreamento, tratamento e controle da tuberculose latente, visando contribuir para a melhor compreensão e abordagem dessa condição clínica.

OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Este estudo tem como objetivo principal analisar detalhadamente os



métodos de diagnóstico da tuberculose latente, com especial ênfase em sua relevância na identificação dessa fase, sobretudo em indivíduos com sistema imunológico enfraquecido, particularmente em pessoas soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O propósito principal é fornecer uma visão crítica e aprofundada dos métodos de diagnóstico disponíveis, destacando seu papel na detecção precoce e prevenção da tuberculose ativa, especialmente em populações mais suscetíveis.

Objetivos Específicos:

- Reconhecer a Importância de Detectar a Tuberculose na Fase Latente em Pacientes com HIV: Analisar e destacar a importância de diagnosticar a tuberculose latente em pacientes soropositivos para o HIV, levando em consideração os desafios adicionais que essa coinfeção pode trazer.
- Avaliar e Comparar os Métodos de Diagnóstico tuberculínicos (Mantoux): Realizar uma avaliação crítica dos métodos de diagnóstico

PPD (Proteína Derivada Purificada) e IGRA (Teste de Liberação de Interferon Gama), explorando suas características, vantagens e limitações em diferentes cenários clínicos.

- Examinar as Variações do IGRA (Quantiferon®-TB Gold In-Tube Test Plus e T-SPOT.TB): Investigar as variações específicas dos testes de liberação de interferon-gama (IGRA), como o Quantiferon®-TB Gold In-Tube Test Plus e o T-SPOT.TB, e comparar seu desempenho diagnóstico e aplicabilidade.
- Compreender Como o Diagnóstico Preventivo Pode Reduzir o Número de Mortes por Tuberculose: Explorar como a identificação precoce da tuberculose latente, especialmente em pacientes com sistema imunológico comprometido, pode contribuir para a redução da morbidade e mortalidade associadas à tuberculose ativa, bem como para a interrupção da disseminação da doença.



METODOLOGIA

O método utilizado foi a revisão bibliográfica de 12 artigos publicados durante o período de 2016 a 2023 com o objetivo de descrever e comparar de modo qualitativo os métodos de diagnóstico para tuberculose no estágio latente, analisando sua eficácia e características.

DISCUSSÃO

1. Coinfecção HIV/Tuberculose

A porcentagem de risco de desenvolvimento da tuberculose ativa em indivíduos não infectados por HIV é de 5 a 15% ao longo da vida; já em indivíduos cujo há a coinfecção HIV/Tuberculose é de 5 a 15% ao ano, e a 50% ao longo da vida. Isto decorre da interação entre o vírus do HIV e a micobactéria da Tuberculose tem uma relação sinérgica, interativa e recíproca, onde a presença de um acentua a progressão do outro (Hygeia 8 (15):232 - 244, Dez/2012).

Por esta razão, a infecção por HIV é o maior fator de risco, conhecido atualmente, para o desenvolvimento da tuberculose, de latente para ativa, sendo responsável pelo aumento no

número de óbitos no país, tornando-se assim, um desafio para a saúde pública (Piller RVB. Epidemiologia da Tuberculose).

2. Tuberculose Latente (ILTB)

A infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* é descrita como o intervalo entre a penetração da bactéria no organismo até o aparecimento do quadro sintomatológico da Tuberculose ativa. Durante este período de latência, o indivíduo mantém-se assintomático, porém o bacilo continua em replicação intermitente.

Estima-se que cerca de 50 milhões de brasileiros estão infectados com a ILTB, onde 5% destes progredirão para a TB ativa nos próximos dois anos de infecção, e os 95% restantes irão desenvolver a doença através de uma resposta imune celular efetiva e continuarão nessa situação, denominada TBL, pelo resto de suas vidas, caso não houver nenhum tipo de imunossupressão (J Infect Control, 2015).



3. Métodos de Diagnóstico da ILTB

Tendo em vista a assintomatologia da tuberculose latente e a infecção por HIV ser um fator de risco para a progressão da doença, é importante que a mesma seja descoberta, antes que ocorra seu agravamento. Os métodos existentes para o seu diagnóstico, são: Purified Protein Derivative (PPD) e Interferon Gamma Release Assay (IGRA), composto pelos ensaios QuantiFERON-TB® Gold Plus e T-SPOT.TB.

4. Purified Protein Derivative (PPD)

Atualmente o teste utilizado pelo Sistema Único de Saúde no Brasil é o teste PPD. O teste consiste em aplicar uma injeção intradérmica contendo uma proteína purificada derivada de *M. tuberculosis* e verificar a hipersensibilidade tardia. São realizados em pacientes que tiveram contato com o bacilo, mas não apresentaram sintomas, sendo útil para um possível diagnóstico de tuberculose latente.

Entre os pontos positivos da utilização do teste de PPD é que

possui baixo custo já que não necessita de análises laboratoriais. Entretanto, possuem certas desvantagens como por exemplo os testes podem positivar tanto para *M. tuberculosis* quanto para micobactérias não tuberculosas e em pacientes que foram vacinados com a vacina BCG (Conitec, 2020). Logo, podem gerar falsos positivos, possuindo uma baixa especificidade de cerca de 59% (QIAGEN, 2016).

Além disso, para realizar a leitura do teste é preciso que o paciente retorne ao consultório entre 48 e 72 horas após a aplicação da injeção (A leitura é realizada com uma régua milimetrada transparente, sendo considerado positivo quando apresentar o valor maior ou igual a 5 mm).

5. Interferon Gamma Release Assay (IGRA)

O IGRA consiste em um ensaio feito com sangue total que atua medindo a resposta imune corporal ao *M. tuberculosis*, onde os leucócitos de indivíduos que foram infectados pelo bacilo vão liberar interferon-gama



(IFN- γ) quando misturado com os antígenos.

Estes IFN- γ , liberados após o estímulo antígeno-anticorpo, serão medidos ou pela sua concentração ou pelo número de manchas, os spots, que foram formados.

Atualmente existem dois tipos de ensaios que utilizam a metodologia IGRA que são: teste T-SPOT® TB elaborado pela Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido, que mede os spots; e o teste QuantiFERON-TB® Gold Plus (QFT-Plus®), elaborado pela Cellestis Ltd, Carnegie, Austrália, que mede a concentração de IFN- γ .

6. T-SPOT® TB

O T-SPOT® TB é um teste diagnóstico feito in-vitro utilizado para detectar células efectoras que foram especificamente ativadas pelos antígenos da MTB. O teste é realizado da seguinte forma, os leucócitos são isolados, lavados, contados e submetidos à suspensão celular padrão. Um número padronizado de células é colocado em placas designadas e são estimuladas por antígenos específicos de TB e quando

respondem ao estímulo, liberam interferon-gama. É então adicionado o anticorpo interferon-gama, que captura os IFN-g liberados e um anticorpo secundário (enzima), para ligar o anticorpo interferon-gama ao IFN-g liberado.

Por último, é adicionado um reagente de detecção que reage com a enzima, formando os spots. As reações geram manchas no local em que o interferon gama foi liberado. Assim, os pontos são contados, por câmara de Neubauer (T-SPOT, 2023).

7. QuantiFERON-TB® Gold Plus (QFT-Plus®)

QuantiFERON-TB® Gold Plus (QFT-Plus®) é um teste de quarta geração e tem como objetivo avaliar o nível do interferon-gama liberado pelas células T CD4+ e T CD8+ após a estimulação do sangue total contendo antígenos específicos da *M. tuberculosis* (Souza, 2022). QTF foi desenvolvida com intuito de aumentar a sensibilidade da detecção de respostas imunes ao *M. tuberculosis* em crianças, indivíduos com TB que foram recentemente infectados ou



infectados com HIV, tendo em vista que por exemplo as células T CD4 podem estar suprimidas nos pacientes HIV, o QFT-Plus permite a identificação da tuberculose latente por gerar informações mais completas sobre a resposta imune do paciente através da quantificação de interferon-gama produzido pelas células T CD8+. Uma vez que estudos mostraram que a células T CD8 + desempenham papel importante na imunidade contra a bactéria. Logo, proporciona resultados mais precisos, não sendo afetado pela vacina BCG (QIAGEN, 2016).

Para o exame são utilizados 4 tubos nos quais são coletados o sangue:

- Mitógeno - Controle Positivo. Confirma a situação imunológica basal
- Nil - Controle Negativo. Ajusta para o IFN- γ de fundo
- TB1 - Detecta principalmente a resposta das células T CD4+
- TB2 - Otimizado para detecção das respostas das células T CD4+ e T CD8+ (QIAGEN, 2016)

Uma das inovações da quarta geração do QFT é a adição de mais um tubo, o TB2. O TB2 contém os peptídeos ESAT-6 e CFP-10 (antígeno recombinante da *M.tuberculosis*) que são responsáveis por estimular principalmente o linfócito T CD4+ (também estão presentes no tubo TB1), além de incluir peptídeos curtos, que foram desenvolvidos para promover a resposta especialmente dos linfócitos T CD8+ (Souza, 2022).

O teste é realizado da seguinte maneira: São coletados 4 ml de sangue do paciente, 1ml de sangue total em cada tubo. Após a coleta é essencial a homogeneização dos tubos. Em seguida é realizada a Incubação, sendo importante ser feita entre o período de 16 horas. Após a incubação é realizada a centrifugação. O cálculo e a interpretação dos resultados são realizados por teste de ELISA e a leitura feita pelo software (QIAGEN, 2016).

8. Comparação entre o teste PPD e IGRA



O teste de QuantiFERON-TB Gold Plus possui algumas vantagens em relação ao teste de PPD, com necessitar de apenas uma visita ao laboratório, já o PPD precisa que o paciente faça duas visitas, uma para a aplicação da injeção e outra para avaliar o resultado das reações na pele do paciente. Entretanto, nem todos os pacientes retornam ao consultório no dia previsto para fazer a leitura, pois em muitos casos a disponibilidade de tempo para retornar é um obstáculo.

Além disso, o teste QFT®-Plus tem sensibilidade de cerca de 95% e especificidade de cerca de 98% e o teste de PPD possui sensibilidade de cerca de 70% e especificidade de aproximadamente de 59%. Assim, é possível verificar que a baixa sensibilidade (principalmente em crianças e em pacientes imunocomprometidos) pode deixar de detectar casos positivos e pode acarretar custos de tratamento futuro caso a tuberculose passe a ser ativa. Também a baixa especificidade pode gerar falsos positivos como em casos de pessoas vacinadas com BCG ou

pacientes micobactérias não tuberculosas, levando aos pacientes a terem acompanhamentos que não são necessários (QIAGEN, 2016).

Porém, os testes IGRA podem apresentar certas desvantagens, como por exemplo precisar de transporte para levar as amostras e conseqüentemente também necessitar de uma estrutura laboratorial complexa para realizar a análise das amostras. Gerando assim, um custo mais elevado (QIAGEN, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notório que a tuberculose ainda é um problema para a sociedade. Diante do exposto, fica claro que a coinfeção HIV/tuberculose e a tuberculose latente apresentam desafios substanciais para os sistemas de saúde públicos, especialmente em nações com altas taxas de infecção pelo HIV, como o Brasil.

A interação sinérgica entre o vírus do HIV e a micobactéria da tuberculose aumenta significativamente a probabilidade de progressão da infecção latente para a forma ativa da doença (os indivíduos imunossuprimidos que possuem a



tuberculose latente, por apresentarem o seu sistema imunológico comprometido, têm a maior chance de passar a ser ativa). A tuberculose latente, que afeta uma parcela significativa da população brasileira, exige métodos de diagnóstico precisos e eficazes para identificar indivíduos em risco de desenvolver a doença ativa.

Logo, conforme analisado os métodos de diagnóstico da tuberculose latente, como o Purified Protein Derivative (PPD) e os testes Interferon Gamma Release Assays (IGRAs) como o QuantiFERON-TB Gold Plus e T-SPOT.TB, desempenham um papel crucial na detecção precoce e na prevenção da propagação da tuberculose (no entanto, ambos possuem suas vantagens e desvantagens). A comparação entre o PPD e os IGRAs revelou vantagens e vantagens específicas para cada método. Embora o PPD seja economicamente acessível e fácil de administrar, sua sensibilidade e especificidade são relativamente baixas, levando a resultados imprecisos, especialmente em

populações específicas como crianças e pacientes imunocomprometidos.

Por outro lado, os IGRAs, como o QuantiFERON-TB Gold Plus, oferecem maior sensibilidade e especificidade, proporcionando resultados mais precisos, especialmente em pacientes com HIV, nos quais as respostas imunes podem ser suprimidas. Embora os IGRAs apresentem desafios logísticos, como uma necessidade de transporte e análise laboratorial complexa, a capacidade desses testes de identificar com precisão os casos de tuberculose latente supera suas limitações logísticas.

Assim, uma identificação correta da tuberculose latente, permite que o tratamento possa ser iniciado antes que ela passe a ser ativa, principalmente em casos que o paciente seja imunossuprimido que não possuem o sistema imunológico bom e podem apresentar complicações caso tenham a tuberculose ativa. Portanto, quanto antes a identificação da tuberculose, maiores serão as taxas de sucesso no



tratamento e haverá uma redução na taxa de mortes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Conitec. Teste de liberação INTERFERON-GAMA (INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. **Relatório para sociedade**, Brasília, n°222, out 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/sociedade/re_soc222_interferon-gama_tuberculose_latente.pdf
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças **Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
3. OXFORD IMMUNOTEC. **The T-SPOT.TB test results interpretation**, Abington, UK, Março 2023. Disponível em: <https://www.tspot.com/resource/results-interpretation/>
4. OXFORD IMMUNOTEC. T-SPOT.TB Package Insert TB-PI-US-0001 V12. Abingdon, UK. Março 2023
5. PARANÁ, Secretaria da Saúde. **Boletim Epidemiológico – Tuberculose**. Curitiba, Maio 2023. Disponível em: <https://sbpt.org.br/portal/instituto-clemente-ferreiratuberculose/#:~:text=At%C3%A9%202019%2C%20a%20doen%C3%A7a%20era,casos%20por%20100%20mil%20habitantes>
6. QIAGEN. **QuantIFERON®-TB Gold by QIAGEN The most accurate test for TB infection**. 2016. Disponível em: https://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/PROM-7540003_1099497_BRO_QFT_0914_WW.pdf



7. QIAGEN. **QuantIFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA Package Insert**. Rev. 03. Fevereiro 2016. Disponível em: <https://www.quantiferon.com/products/quantiferon-tb-gold/>
8. SALEH, A.; **Desvendando a tuberculose latente: sintomas e tratamento.**, São Paulo: PSMedway, 2023. Disponível em: <https://www.medway.com.br/conteudos/desvendando-a-tuberculose-latente-sintomas-e-tratamento/>
9. US DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. Centers for Disease Control and Prevention. **IGRAs– Blood Tests for TB Infection Fact Sheet**. EUA. Maio 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/igra.htm>
10. World Health Organization. **Use of alternative interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection**, Janeiro, 2022
11. SOUZA, Fernanda Mattos. **Novas ferramentas para o diagnóstico de infecção latente por Mycobacterium tuberculosis**. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações, agosto 2022. Disponível em: <http://www.bdt.d.uerj.br/handle/1/19239>.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Teste de liberação interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. **Relatório de recomendação**, 162.2, agosto de 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2022/anexos/cp64/162-2.pdf/view>